

普通高等教育规划教材



药物制剂生产设备 及车间工艺设计

韩永萍 主 编
刘红梅 权奇哲 副主编



YAOWU ZHIJI SHENGCHAN SHEBEI JI
CHEJIAN GONGYI SHEJI



化学工业出版社

医药工程与设备



药物制剂生产设备 及车间工艺设计

主编 王 强
副主编 刘 伟 王 强



人民卫生出版社

普通高等教育规划教材

药物制剂生产设备及车间工艺设计

韩永萍 主 编

刘红梅 权奇哲 副主编



化学工业出版社

· 北 京 ·

本书以药物主要制剂生产的工艺流程为主线,论述制剂生产各个环节所需典型设备及制剂车间工艺设计要求。全书共分九章,内容包括绪论、口服固体制剂生产设备、注射剂生产设备、其他药物制剂生产设备、药物制剂车间设计、中药制剂生产设备及车间设计、制药用水生产和制剂车间空气净化、药厂的总体规划及其他非工艺设计、药品生产验证与 GMP 认证。书中介绍了生产过程中涉及设备的基本构造和生产原理,同时还简要介绍一些生产过程中由设备故障引起的常见质量问题、相应的解决方法和简单的设备维修保养知识,从“药品生产质量管理规范”和洁净车间要求出发,阐述制剂车间工艺设计的原则、程序和方法,并介绍辅助专业的设计要求。

本书既可作为高等院校药物制剂专业和制药工程专业师生教学用书,也可作为从事药物制剂生产和研究、设计专业人员的参考用书。

图书在版编目(CIP)数据

药物制剂生产设备及车间工艺设计/韩永萍主编. —北京:化学工业出版社, 2015.4
普通高等教育规划教材
ISBN 978-7-122-23111-6

I. ①药… II. ①韩… III. ①制剂机械-高等学校-教材②制药厂-车间-工艺设计-高等学校-教材 IV. ①TQ460.5②TQ460.6

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2015)第 038398 号

责任编辑:张双进

文字编辑:咎景岩

责任校对:边涛

装帧设计:王晓宇

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街 13 号 邮政编码 100011)

印 装:三河市延风印装有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张 17½ 字数 432 千字 2015 年 8 月北京第 1 版第 1 次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网 址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:39.00 元

版权所有 违者必究

前 言

药物制剂工程与车间设计是一门以药剂学、工程学、药品生产质量管理规范（GMP）及相关理论和工程技术为基础，综合研究药物制剂生产实践的应用性工程学科。它作为制药工程专业和药物制剂专业的核心专业课程，在多年的教学实践与科研活动中得到了迅速发展。我国新版 GMP 的发布和实施（每五年修改一次），使得药物制剂生产过程中制药设备的选用和制剂车间设计要求越来越趋于科学化，并与世界接轨。这都促使本学科知识体系要不断更新和完善。

本书在内容上以药物主要剂型的生产工艺流程为主线，重点介绍了制剂生产各个环节所需典型生产设备的基本结构、工作原理、应用现状及发展；同时以我国 GMP（2010 版）要求为核心，对主要剂型生产车间的工艺设计要点、生产岗位工艺要求等逐一加以描述，并辅以相关设计实例。总之，编者在本教材的编写过程中，力求通过制剂生产工艺流程将制剂技术、生产设备及制剂车间设计进行有机结合，使制药工程专业知识体系更加系统化、实用化，内容更加简明、扼要。为此我们特别聘请了教学、科研、生产三方面的相关教授和技术人员，在多次探讨和论证的基础上，撰写了本教材。

本书共分为九章，第一章绪论，第二章至第四章主要介绍固体制剂、注射剂和其他剂型的生产技术和生产设备，第五章为口服固体制剂、注射剂等典型剂型的 GMP 生产车间设计，第六章为中药材炮制、浸膏剂的生产设备及车间设计，第七、第八章主要介绍了制药用水生产、制剂车间空气净化、药厂总体规划及其他非工艺工程设计，第九章主要介绍了制药企业对 GMP 认证组织和实施的基本知识。

本教材编写分工如下：第一章至第三章由韩永萍编写，第四章由李可意编写，第五章由韩永萍、权奇哲编写，第六、第七章由刘红梅编写，第八章由谷春秀编写，第九章由张元编写。全书统稿由韩永萍、刘红梅、权奇哲完成。另外，特别感谢北京联合大学制药工程专业的柳茜、马赛、张璐、刘海月、钟程、于春蕊、李敬瑶、张童、邢正、蔡鑫等在本书初稿形成和稿件校对过程中付出的努力。由于编写时间仓促和编者水平所限，对于书中的不当之处恳请读者予以指正。

编者

2015 年 2 月

目 录

第一章 绪论.....	1
一、药物制剂工程与车间设计在制药工业中的地位.....	1
二、GMP 的发展及实施	2
三、制药机械设备与 GMP	3
四、制剂车间工程设计概述.....	6
第二章 口服固体制剂生产设备	10
第一节 片剂生产工艺与设备	10
一、粉碎设备	11
二、筛分设备	16
三、混合设备	18
四、制粒设备	22
五、干燥设备	27
六、压片机	30
七、包衣设备	33
第二节 胶囊剂生产工艺与设备	39
一、硬胶囊生产技术	39
二、硬质空胶囊的制备	40
三、硬胶囊剂的定量灌装	40
四、硬胶囊生产设备	44
五、软胶囊生产技术	48
六、软胶囊生产设备	49
第三节 丸剂生产工艺与设备	52
一、丸剂的塑制设备	52
二、丸剂的泛制设备	55
三、丸剂的滴制设备	56
第四节 口服固体制剂的包装设备	57
一、药品包装分类和包装材料	57
二、口服固体制剂的包装设备	58
第三章 注射剂生产设备	66
第一节 最终灭菌小容量注射剂生产工艺及设备	66
一、最终灭菌小容量注射剂生产工艺	66
二、最终灭菌小容量注射剂的生产设备	68
第二节 最终灭菌大容量注射剂生产工艺及设备	94
一、输液剂生产工艺技术	94
二、输液剂生产设备	97

第三节 无菌粉针剂的生产工艺及设备	107
一、无菌分装粉针剂的生产工艺技术	108
二、无菌分装粉针剂的生产设备	109
三、无菌冻干粉针剂的生产工艺技术	116
四、无菌冻干粉针剂的生产设备	119
第四章 其他药物制剂生产设备	121
第一节 软膏剂的生产技术和设备	121
一、软膏剂的生产工艺技术	121
二、软膏剂的生产设备	124
第二节 栓剂生产工艺技术及设备	128
一、栓剂的生产工艺技术	128
二、栓剂的生产设备	131
第三节 膜剂生产工艺技术及设备	133
一、膜剂的生产工艺技术	133
二、膜剂的生产设备	135
第四节 合剂生产工艺与设备	135
一、合剂的生产工艺技术	135
二、合剂的生产设备	138
第五章 药物制剂车间设计	140
第一节 制药洁净车间的技术要求	140
一、GMP 与洁净等级	140
二、制剂车间布置要求	141
三、人员与物料净化通道及洁净辅助用室	142
四、自动控制室和火警值班室	144
第二节 口服固体制剂车间设计	145
一、口服固体制剂车间 GMP 设计原则及相关技术要求	145
二、片剂生产车间工艺设计	147
三、硬胶囊剂的生产车间工艺设计	148
四、软胶囊的生产车间工艺设计	148
五、丸剂的生产车间工艺设计	151
六、固体制剂的综合生产车间设计	153
第三节 注射剂车间设计	156
一、注射剂车间 GMP 设计原则及相关技术要求	156
二、最终灭菌小容量注射剂（水针剂）生产车间工艺设计	156
三、输液剂生产车间工艺设计	159
四、无菌分装粉针剂车间设计	163
五、无菌冻干粉针剂车间设计	167
第四节 合剂车间设计	173
一、口服液生产工艺流程及区域划分	173
二、口服液生产车间设计	173

第六章 中药制剂生产设备及车间设计	176
第一节 中药材的炮制工艺及设备	176
一、中药材的净制工艺和设备	177
二、中药材软化工艺和设备	179
三、中药材切制工艺和设备	182
四、中药材的干燥设备	184
五、中药材炮制工艺和设备	189
第二节 中药浸膏的生产技术和设备	192
一、中药材粉碎技术	192
二、中药提取技术及设备	193
三、中药提取液浓缩设备	203
第三节 中药制剂车间设计	210
一、中药制剂生产工艺流程设计	211
二、中药制剂车间布置	213
第七章 制药用水生产和制剂车间空气净化	217
第一节 制药用水生产	217
一、概述	217
二、离子交换设备	218
三、电渗析设备	221
四、反渗透	222
五、蒸馏水器	225
第二节 药物制剂车间空气净化	227
一、我国 GMP 对空气净化的要求	227
二、气流隔离	228
三、净化空调系统	229
四、空气洁净设备	234
五、气流组织	236
第八章 药厂的总体规划及其他非工艺设计	239
第一节 药厂总体规划	239
一、厂址选择	239
二、厂区的总体规划	240
三、厂区的总体平面布置图	243
第二节 制剂车间的土建设计	243
一、厂房建筑及构筑物布置	243
二、制剂车间的装修和建筑构件	245
第三节 制剂车间的照明和消毒	247
一、采光与照明	247
二、消毒	249
第四节 制剂车间的管道设计	249
一、管道设计的基础资料	249

二、管道设计内容..... 250

三、管道布置..... 250

四、管道敷设及安装要求..... 252

第五节 电气、仪表及自动控制设计..... 253

一、电气设计..... 253

二、仪表及自动控制设计..... 254

第六节 环境保护、安全与卫生设计..... 256

一、环境保护设计..... 256

二、安全与卫生设计要求..... 258

第九章 药品生产验证与 GMP 认证 261

第一节 药品生产的确认与验证..... 261

一、确认与验证..... 261

二、确认与验证的范围..... 262

三、验证的分类..... 262

四、确认与验证程序及管理..... 264

五、验证的标准..... 265

第二节 GMP 认证 267

一、GMP 认证概述 267

二、GMP 认证程序 268

参考文献..... 270

第一章 绪 论

一、药物制剂工程与车间设计在制药工业中的地位

药物以一定剂型应用于治疗、预防或诊断疾病。随着临床用药的需要、给药途径的扩大和工业生产的机械化与自动化，我国药物剂型已经发展经历了 5 代。第一代为膏丹丸剂；第二代为片剂、注射剂、胶囊剂与气雾剂等剂型；第三代为缓释、控释给药系统；第四代为靶向给药系统；第五代为自动释药系统。目前，第二代剂型仍是主要生产剂型，但不断与第三、第四、第五代等新剂型和新技术相结合，形成了新形式的给药系统。

药物制剂工程与车间设计是一门以药剂学、工程学、药品生产质量管理规范（GMP）及相关理论和工程技术为基础综合研究药物制剂生产实践的应用性工程学科。主要包括不同剂型制剂生产设备的基本结构及其工作原理；药物制剂生产车间设计原则、方法及规范；制剂生产工艺相配套的公共工程的构成和工作原理。它是制药工程专业和工科药物制剂专业的一门重要专业课程。

制药设备直接与药品、半成品和原辅料接触，是影响药物制剂生产质量的关键因素之一。随着科技的发展和药物制剂水平的提高，药物制剂的生产不仅实现了机械化，而且直接影响药品质量及 GMP 规范的执行，制药设备密闭性、先进性、净化功能以及自动化程度高低也得到了极大发展。不同剂型制剂的生产操作及制剂设备大多不同，同一操作单元的设备选择也往往有多种类型、多种规格。按照不同的剂型及其工艺流程掌握各种相应类型制药设备的结构特点和工作原理，是确保生产优质药品的重要条件。

制剂工程设计包括药厂总体规划、车间设计、设备选型、公共设施及辅助系统设计等。为了生产出质量合格的药物制剂，制剂车间设计和生产过程管理必须满足 GMP 规范。因此，同其他工程设计一样，制剂工程设计也是一项综合性、整体性工作，涉及多专业、多部门，必须统筹安排。在设计过程中除了满足工程设计常规规范外，还必须满足 GMP 相关要求。

随着中国加入世界贸易组织（WTO），我国医药行业正逐步与世界接轨。国家药品 GMP 认证制度正不断地被推进，一大批按照不断更新的 GMP 规范（每五年一次）改造和建设的现代化制药生产企业应运而生，许多先进技术和设备被引进，医药行业得到了飞速的发展。在新的形势下，将药物制剂技术与制剂车间设计、GMP、制药设备及公用工程技术有机地结合在一起，已成为制药工程专业和工科药物制剂专业教学和研究的当务之急。药物制剂工程与车间设计课程应运而生。

药品质量关系到患者的用药安全。合格的药剂生产不仅要有符合要求的管理软件，还要有设计合理的生产车间和满足要求的制药设备硬件支撑。现代化制药生产中，制备优质合格的药品，必须具备以下三个要素。

① 具备一定素质的管理和技术人员。

② 符合 GMP 规范的软件。如合理的剂型、处方和生产工艺，合格的原辅料，严格的生产管理制度等。

③ 符合 GMP 规范的硬件。优越的生产环境和生产条件,符合 GMP 要求的厂房、制剂车间、生产设备等。

药物制剂工程与车间设计这门课程的设置正是应对以上②和③要素的需求,最终提高人的素质。作为制药企业的技术人员和管理人员,必须懂得药学基本理论、药物制剂生产过程,及掌握 GMP 要求的生产管理方法。通过学习,使学生将药学基本理论与制药工程生产实践相结合,掌握制剂工艺流程设计、设备选型、车间工艺布置设计的基本方法和步骤,训练学生分析与解决工程技术实际问题的能力,体会药厂洁净技术、GMP 管理理念和原则,培养既懂得工程技术,又有药学专业知识的复合型人才。

二、GMP 的发展及实施

《药品生产质量管理规范》(Good Manufacturing Practice, GMP)是社会发 展中医药实践经验教训的总结和人类智慧的结晶。在国际上, GMP 已经成为药品生产企业进行药品生产质量管理必须遵循的基本准则。

GMP 起源于美国,20 世纪 50 年代后期一起史上重大的药物灾难“反应停”事件促使它的诞生。“反应停”又名沙砾度胺(Thalidomide),是德国格仑南苏制药厂生产的一种治疗妊娠反应的镇静药。实际上,这是一种 100%的致畸胎药。该药上市的 6 年间,先后在德国、澳大利亚、加拿大、日本及拉丁美洲、非洲的 28 个国家,发现了畸形胎儿 1200 余例,患儿有无肢或短肢、趾间有蹼、心脏畸形等先天异常。这种畸形婴儿的死亡率为 50%。目前尚有数千人存活。造成这次灾难性事故的原因,一方面是由于受当时客观原因所限,“反应停”未经过严格的临床前药理实验;另一方面药厂对已经收到的有关其毒性反应 100 多例报告进行了刻意隐瞒。在 17 个国家里“反应停”经改头换面隐蔽下来,日本至 1963 年才停用该药,造成巨大的社会危害。此次药物灾难的严重后果在美国引起了不安,激起公众对药品监督和药品法规普遍关注,最终美国国会对《联邦食品、药品和化妆品法案》(美国食品药品监督管理局, FDA)进行了重大修改,于 1963 年由美国国会首次颁布 GMP 法令。此后 FDA 对 GMP 进行了数次修订,在不同领域不断地充实完善,使 GMP 成为美国药事法规体系中的一个重要组成部分。

1967 年世界卫生组织(WHO)出版的《国际药典》附录中收录了 GMP,1969 年在第 22 届世界卫生组织大会的决议中,要求所有会员国执行 GMP。

1971 年,英国制定了第一版 GMP,1977 年修订了第二版,现已由欧盟 GMP 替代。

1972 年,欧洲共同体公布了《GMP 总则》,用于指导欧洲共同体国家药品生产。1989 年公布了第一版 GMP,1992 年公布了新版《欧洲共同体药品生产管理规范》。

1974 年,日本以 WHO 的 GMP 为蓝本,颁布了自己的 GMP,1980 年正式实施。

1988 年,东南亚国家联盟也制定了自 己的 GMP,作为东南亚联盟各国实施 GMP 的文本。

许多国家政府、制药企业和专家学者一致认为, GMP 是制药企业进行药品生产管理行之有效的制度,在 世界各国制药企业中得到了广泛的推广。到目前为止,世界上已有 100 多个国家实行了 GMP 制度。

我国在制药企业推行 GMP 始于 20 世纪 80 年代初。1982 年,中国医药工业公司参照一些先进国家的 GMP 制定了《药品生产管理规范》(试行稿),开始在一些制药企业试行。

1985 年国家医药管理局推行颁布修订后的《药品生产管理规范》(修订稿)作为行业规范在全国推行,并编制《药品生产管理规范实施指南》(1985 版)。

1988 年, 根据《药品管理法》, 国家卫生部颁布了我国第一部《药品生产质量管理规范》(1988 版), 作为正式行业法规开始执行。

1992 年, 国家卫生部对《药品生产质量管理规范》(1988 版) 进行修订, 并与《GMP 实施细则》合并, 编写颁布了《药品生产质量管理规范》(1992 修订版)。

1993 年, 原国家医药管理局制定了我国 GMP 的 8 年规划 (1993 年至 2000 年), 提出了“总体规划, 分步实施”的原则, 按剂型的先后顺序在规划的年限内, 达到 GMP 要求。

1995 年, 我国对制药企业进行 GMP 认证工作。

1998 年, 国家卫生监督管理局对 1992 年的 GMP 进行修订, 于 1996 年 6 月颁布了《药品生产质量管理规范》(1998 版), 于 1999 年 7 月 1 日起实施, 使我国的 GMP 更加完善、严谨、条理清晰, 更加符合国情, 便于药品生产企业执行。

2001 年, 新修订的《中华人民共和国药品管理法》明确了 GMP 法律地位, 规定了药品生产企业必须按照国务院药品监督管理部门依法制定的《药品生产质量管理规范》组织生产, 将企业按 GMP 要求组织生产并申请认证纳入法制要求。

2010 年, 国家食品药品监督管理局发布新 GMP 实施公告, 食品药品监督管理局自 2011 年 3 月 1 日起受理药品生产企业按照《药品生产质量管理规范 (2010 年修订)》及申报要求提出的认证申请。2010 版 GMP 最大的改变是洁净空间的等级要求由原来的 30 万级、10 万级、万级和局部百级修改为 A、B、C、D 四个级别。其中 D 级相当于原来的十万级, C 级相当于原来的万级, B 和 A 两级相当于原来的百级, 并增加了洁净区“动态”检测标准。

三、制药机械设备与 GMP

药品生产企业为进行生产所采用的各种机器设备统称为制药设备, 其中包括制药专用设备和非制药专用的其他设备。制药机械设备的生产制造从属于机械工业行业, 为了与其他机械的生产制造区分, 从行业角度将完成制药工艺的生产设备统称为制药机械。

1. 制药机械设备分类

目前制药设备和制药机械已有 3000 多个品种, 按 GB/T 15692 分为 8 大类。

- ① 原料药机械及设备。
- ② 制剂设备。
- ③ 药用粉碎机械。
- ④ 饮片机械。
- ⑤ 制药用水设备。
- ⑥ 药品包装机械。
- ⑦ 药物检测设备。
- ⑧ 其他制药机械及设备。

2. 制剂机械分类

其中制剂机械按剂型分为 14 类。

- ① 片剂机械。
- ② 水针剂机械。
- ③ 抗生素粉、水针剂机械。
- ④ 输液剂机械。
- ⑤ 硬胶囊剂机械。

⑥ 软胶囊（丸）剂机械。

⑦ 丸剂机械。

⑧ 软膏剂机械。

⑨ 栓剂机械。

⑩ 口服液剂机械。

⑪ 药膜剂机械。

⑫ 气雾剂机械。

⑬ 滴眼剂机械。

⑭ 酏水、糖浆剂机械。

3. GMP 对制药生产设备的要求

① 设备的设计、选型、安装应满足生产要求，易清洗、消毒和灭菌，便于生产操作和维修保养，并能防止差错或减少污染。

② 与药品直接接触的设备部位和零部件应选择无毒、不与药物反应、耐腐蚀、不释放微粒、不易吸附或吸湿的材质。特殊用途时还应考虑材料的耐热、耐油性能，密封填料和过滤材料应注意卫生性能要求。如禁止使用含有石棉的过滤器材。

③ 与药品直接接触的设备内表面或工作零件表面，尽可能不设有台、沟等，表面光洁、平整，易于清洗或消毒。对药品生产无直接关系的机构应尽可能设计成内置或内藏式，如设备的传动部件要密封良好，防止润滑油、冷却剂等泄漏对原料、半成品或成品和包装材料的污染。

④ 设备应不对环境构成污染，鉴于各种设备产生污染的情况不同，应采取防尘、防漏、隔热、防噪声等措施，如粉碎、混合、制粒、包衣等大量产生尘设备，除设置捕尘、吸尘装置外，还要加强设备的密封性。

⑤ 与药物直接接触的干燥用空气、压缩空气、惰性气体等要设置空气净化装置。经过净化处理后，气体中的微粒和微生物应符合规定的空气洁净度要求。干燥设备出风口要有防止空气倒灌的装置。

⑥ 流体输送的管道设计和安装要注意避免死角、盲管，以防止微生物滋生或污染。内表面应经抛光处理；管道应表明管内物料流向；管道连接应采用快卸式，终端设置过滤器。

⑦ 设备清洗除一般方法外，最好配备原位清洗（CIP）和原位灭菌（SIP）的清洁、灭菌系统。

4. 制药设备安装遵循的原则

① 联动线和双扉式灭菌器等设备的安装穿越两个洁净级别不同的区域时，应在安装固定的同时，采用适当的密封方式，以保证洁净级别高的区域不受影响。

② 为防止交叉污染，传送带不宜穿越隔墙在不同洁净等级房间之间传送物料，而应在隔墙两端分段传送。对送至无菌区的传送装置则必须分段传送。

③ 设计或选用轻便、灵巧的传送工具，如传送带、小车、流槽、软管、封闭料斗等辅助设备之间的连接。

④ 设备在车间内安装时，应与其他设备、墙、梁、柱、顶棚等之间保持有适当的距离，以方便生产操作和维修保养。

5. 制药设备的使用和管理

① 所有设备、仪器仪表、容器必须登记造册，内容包括生产厂家、型号、生产能力、

技术资料（说明书、设备图纸、装配图、易损件、设备清单）。

② 设备和仪器的使用，应指定专人制定标准操作规程（SOP）及安全注意事项，操作人员需要经过培训和考核。

③ 用于制剂生产的配料罐、混合槽、灭菌设备及其他机械和用于原料精制、干燥、包装的设备，其容量应尽可能与批量相适应，以尽可能减少批次、换批号、清场、清洗等。

④ 凡是生产、加工、包装下列特殊药品的设备必须专用：

a. 青霉素类高致敏性药品；

b. 避孕药品；

c. β -内酰胺结构类药品；

d. 放射性药品；

e. 卡介苗和结核菌素；

f. 激素类、抗肿瘤类化学药品，应避免与其他药品使用同一设备，不可避免时，应采用有效的防护措施和必要的验证；

g. 生物制剂生产中，使用某种特定活生物体阶段，要求设备专用；

h. 微生物操作直至灭活过程完成之前必须使用专用设备；

i. 以人血、人血浆或动物脏器、组织为原料生产的制剂；

j. 毒性药材和重金属矿物药材。

⑤ 制药设备应定期清洗、消毒、灭菌。清洗、消毒、灭菌过程及检查应有记录并予以保存。无菌设备的清洗，尤其直接接触药品的部位必须灭菌，并标明灭菌时期，必要时进行微生物学验证。灭菌设备应在三天之内使用。某些可移动设备可移到清洗区进行清洗、灭菌。同一设备连续加工同一无菌产品时，每批之间要清洗灭菌；同一设备加工同一非灭菌产品时，至少每周或每生产三批后要按清洗规程全面清洗一次。

⑥ 生产设施与设备应定期进行验证，以确保生产设施与设备始终能生产出预定质量要求的产品。

6. 制药设备的发展动态

（1）我国制药设备的行业现状

随着中国加入 WTO，借助药品生产企业 GMP 认证，致使大量制剂设备得到了更新换代。我国制药器械行业从 20 世纪 90 年代开始迅速发展，制药机械厂以每年 20% 比例快速递增，到 2004 年已有近千家，生产的药机产品达到 3000 多个规格，不但有先进的符合 GMP 要求的单机设备，而且还有整套全自动生产机组。不仅为国内医药企业的基本建设、技术改造、设备更新等提供大量优质装备，而且还出口美国、英国、俄罗斯、韩国、日本、泰国、印度尼西亚等 30 多个国家和地区。我国制药机械生产企业数量、产品品种规格、产量均已位居世界前列，成为名副其实的制药设备大国。

中国制药设备随着制剂工艺的发展和剂型的不断涌现而发展，一些新型先进的制剂设备的出现又促进了制药工业整体水平的提高。近年来涌现出的新型制剂设备有高效混合制粒机、高速自动压片机、大输液生产线、口服液自动灌装生产线、电子数控螺杆分装机、水浴式灭菌柜、双铝热封包装机、电磁感应封口机等。

我国制药装备行业虽然取得了很大的成绩，但在质量和技术上，与国际先进国家和地区还有很大差距。很多企业在技术水平上仍处于仿制、改进及组合阶段，没有达到创新或超过世界同类产品的水平。设备的自控水平、稳定性、可靠性、全面贯彻 GMP 等方面还存在一

定差距。

(2) 制药设备的发展趋势

国外制剂设备向密闭生产, 高效、多功能, 提高连续化、自动化水平的方向发展。自 GMP 推行以来, 各国几十年来研制制药生产设备都是围绕如何尽最大可能满足 GMP 要求展开。

① 制药设备的密闭性和多功能化发展。

除了提高生产效率、节省能源外, 更主要的是可防止或减少过程中对药物可能造成的各种污染, 以及可能对环境造成的影响和对人体健康产生危害, 更符合 GMP 要求。

固体制剂中混合、制粒和干燥是压片或胶囊灌装前的主要单元操作, 且产生量大, 对环境污染严重。围绕这个课题, 在 20 世纪 60~70 年代开发的流化床喷雾制粒(集合了干燥和制粒功能)和 70~80 年代开发的高速混合制粒机(集合了混合和制粒功能)。但随着新工艺的开发和 GMP 的进一步实施, 国外开发了集混合、制粒和干燥多功能于一体的高效设备, 如沸腾制粒机, 不仅提高了原有设备水平, 而且满足了工艺革新和工程设计的需求。

在注射剂方面, 国外将生产设备与工程设计中车间洁净度要求相结合。如德国 BOSCH 公司推出的入墙层流式新型针剂灌装设备。机器与无菌室墙壁连接在一起, 操作立面离墙面仅 500mm。只需要 30min 就可完成更换模具和导轨以变动包装规格。检修可在非无菌区内进行, 不影响无菌区环境。机器占地面积小, 大大减少了洁净车间中 A 级洁净区所需要的空间。投资和运行费用大大地降低, 更深刻的意义在于保证了洁净车间设计的要求。

此外, 粉针剂设备方面有将灌装机与无菌室组合成一体净化层流装置, 即保证了无菌环境下生产, 又使该装置的车间环境无需特殊设计, 能实现自动化。

总之, 把设备更新、开发和工程设计紧密结合在一起, 在总体工程中体现综合效益, 是国外工业先进国家近年来在制剂设备研制、开发方面的新思路、新成果。

② 制剂设备和药品包装设备向自动化、连续化发展。

自动化不仅可实现生产工序的自动顺序进行, 还能实现对产品的自动控制、清理、包装, 设备状态的实时反馈、报警、处理等。如水针剂的洗、烘、灌联动线, 通过贮瓶上下限位接近开关和缺瓶止灌等装置, 实现了安瓿瓶清洗、隧道烘干灭菌和安瓿灌封设备间有序衔接, 整个联动线运转安全可靠。再如片剂瓶装生产线可实现数粒、灌装、封口、旋盖、中包装和封箱等一系列操作, 并能跟踪控制设备运行情况及故障处理方式。

四、制剂车间工程设计概述

1. 工程设计的程序

工程设计一般包括三个主要阶段: 设计前期工作(包括项目建议书、可行性研究报告和设计任务书等)、初步设计和施工图设计。这三个阶段所彼此独立, 又相互联系、步步深入。设计工作基本程序如图 1-1 所示。

根据我国政府项目建设管理程序, 对国内项目, 设计前期和初步设计的主要目的是供政府部门对项目进行立项审批和开工审批用, 同时也为业主提供决策依据。初步设计侧重于方案, 供政府职能部门和业主进行审查与决策用。施工图设计才真正进入具体的工程设计阶段。

(1) 投资前期工作

投资前期工作中的项目建议书是对项目的轮廓设想, 提出项目建设的必要性分析, 项目建设的初步可能性, 是开展可行性研究的依据。它的任务是根据工厂、建设地区的长远规

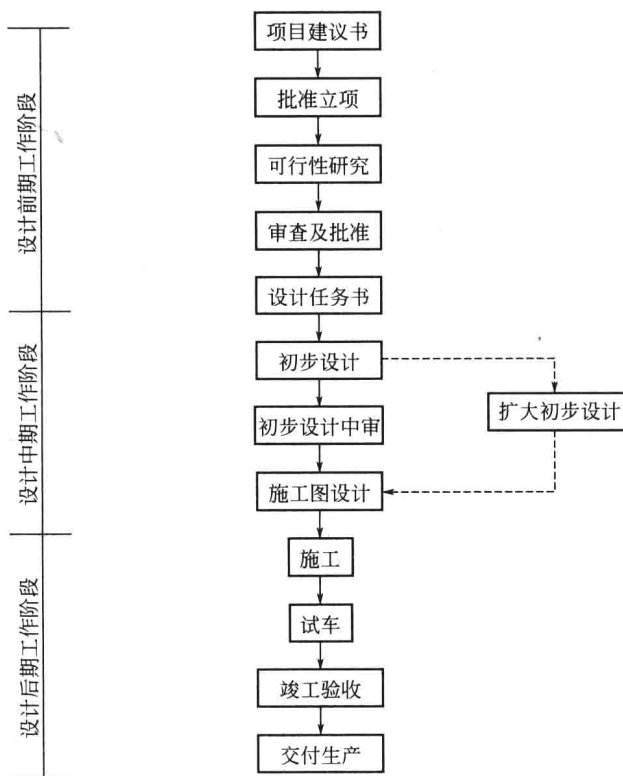


图 1-1 设计工作基本程序

划, 结合本地区资源条件、现有生产能力的分布、市场对拟建产品的需求、社会效益和经济效益, 在广泛调查、收集资料、勘测厂址、基本确定工程立项的可行性后编写项目建议书, 向国家主管部门推荐。

项目建议书的主要内容包括: 项目概述, 市场预测, 建设规模和产品方案, 工艺、技术情况和来源, 原料、材料和燃料等资源的需要量和来源, 环境保护, 建设厂址及交通运输条件, 投资估算和资金筹措, 项目进度计划, 效益估计等。

可行性研究是通过调查研究, 运用多种科学成果, 对具体工程项目建设的必要性、可行性和合理性进行全面的经济技术论证。其内容涵盖市场研究、工艺技术研究 and 项目经济效益分析三大方面。可行性研究报告的具体内容包括: 项目总论, 市场预测, 产品方案及生产规模, 工艺技术方案, 原料、材料和燃料的供应需求量, 建厂条件和厂址方案, 公用工程和辅助设施方案, 节能、消防、环境保护、劳动保护与安全卫生, 工厂组织和劳动定员, 项目实施时间规划, 投资估算和资金筹措, 财务、经济评价及社会效益评价和结论。

对于有洁净室度要求的制剂车间, 在进行可行性研究时, 还需要确定洁净室的温湿度参数、洁净度级别、净化方案以及热水、冷量的数量及来源等; 确定废气处理的方案和噪声控制措施等。

可行性研究报告经过有关部门针对企业经济、国民经济和社会评估确认可行后, 经上级批准, 即可作为投资决策和编制设计任务书的依据。

设计任务书又称计划任务书, 是指导和制约工程设计和工程建设的决定性文件, 它是根据可行性研究报告及批复文件进行编制的。编制前要对可行性研究报告的内容再深入研究,

落实各项建设条件和外部协作关系,审核各项技术经济指标的可靠性,比较、确定建设厂址方案,核实建设投资来源,为项目的最终决策和编制设计文件提供科学依据。

设计任务书应按照建设项目的隶属关系,由主管部门组织建设单位委托设计单位或工程咨询单位进行编制,再报送有审批权的部门审批。主要内容包括:建设的目的和依据;建设规模和产品方案;技术工艺、主要设备选型、建设标准和相应的技术经济指标;资源、水文地理、工程地质条件;原材料、燃料、动力、运输等协作条件;环境保护要求,资源综合利用情况;建设厂址、占地面积和土地使用条件;建设周期和实施进度;投资估算和资金筹措;企业组织劳动定员和人员培训设想;经济效益和社会效益等。

有了设计任务书,项目就可以进行初步设计和建设前期的准备工作。

(2) 初步设计

初步设计的主要任务是根据批准的可行性研究报告,确定全厂性设计原则、设计标准、设计方案和重大技术问题。如总工艺流程、生产方法、工厂组成、总图布置、水电气的供应方式和用量、关键设备及仪表选型、全厂贮运方案、消防、劳动安全与工业卫生、环境保护及综合利用以及车间或单体工程工艺流程和各专业设计方案等。初步设计文件主要有设计说明书、初步设计图纸、设计表格、计算书和设计技术条件等。

主要内容包括:设计依据和设计范围;设计原则;建设规模和产品方案;生产方法和工艺流程;工作制度;原料及中间产品的技术规格;物料衡算和热量衡算;主要工艺设备选择说明;工艺主要原材料及公用系统消耗;生产分析控制;车间(装置)布置;设备;仪表及自动控制;土建;采暖通风及空调;公用工程;原、辅材料及成品贮运;车间维修;职业安全卫生;环境保护;消防;节能;车间定员;概算;工程技术经济。

(3) 施工图设计

施工图设计的主要任务是把初步设计中确定的设计原则和设计方案,根据建筑安装工程或设备制作的需要,进一步具体化。施工图设计深度应满足各种设备、材料的订货、备料,各种非标准设备的制作,预算的编制,土建、安装工程的要求。

施工图纸设计内容主要包括:图纸目录;设计说明;管道及仪表流程图;设备布置图;设备一览表;设备安装图;设备地脚螺栓表;管道布置图;软管站布置图;管道及管道特性表;管架表;弹簧表;隔热材料表;防腐材料表;综合材料表;设备管口方位图等。

施工图设计是设计部门工作最繁重的一个环节,其基本程序见图 1-2。

2. 制剂车间设计

(1) 制剂车间设计内容

车间布置设计也分为初步设计和施工图设计两个阶段。在初步设计阶段,收集有关的基础设计资料、确定车间的防火等级;根据《药品生产质量管理规范》的要求,确定相应的洁净等级;确定生产、辅助生产及行政生活等区域的布局;确定车间场地及建(构)筑物的平面尺寸和立面尺寸;确定工艺设备的平面布置图和立面布置图;确定人流及物流通道;安排管道及电气仪表管线等;编制初步设计说明书。

具体设计内容和程序包括:

- ① 生产工艺流程设计;
- ② 物料衡算;
- ③ 能量衡算;
- ④ 设备设计与选型;